

*В.В. ПАЛАМАРЧУК***ОБҐРУНТУВАННЯ ВПРОВАДЖЕННЯ ТАРГЕТНОЇ ТЕРАПІЇ
В ПРАКТИКУ ОНКОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЇ
ПОВІДОМЛЕННЯ I**

*Держ. установа “Інститут отоларингології ім. проф. О.С.Коломійченка АМНУ”
(дир. – чл.-кор. АМН України, проф. Д.І.Заболотний)*

Поняття “молекулярно націлений” відносно сучасних і майбутніх підходів до лікування хворих з пухлинами припускає, що терапія минулого була неорієнтованою або в ній були відсутні конкретні мішені для впливу. Не можна стверджувати, що терапевтичні підходи минулого зовсім не були націленими.

Основний принцип дії більшості препаратів стандартної хіміотерапії – це цілеспрямований вплив на синтез або відновлення ДНК в пухлинних клітинах, що часто супроводжується тільки відносно меншою інтенсивністю проліферації більшості нормальних клітин в порівнянні з пухлинними. Більшість алкалоїдів морського походження або отриманих з рослин впливають переважно на мікротубули. Розглядаючи підхід, що ґрунтується на молекулярно націленій дії препаратів, ми базували нашу концепцію злоякісності на сучасному розумінні механізмів виникнення пухлин. Згідно з цією концепцією, новоутворення являються генетичними захворюваннями, що характеризуються мутаціями, в результаті яких утворюються онкогени, які посилено функціонують, і туморсупресивні гени, що втратили функції. З точки зору лікування, мутовані гени, а також такі їх продукти, як рецептори, або навіть весь шлях передачі сигналу можуть бути конкретними мішенями для впливу. Відсутність чи незначна експресія цих генів, їх продуктів або в цілому системи передачі сигналу в здорових клітинах тканин забезпечує основу для цільового впливу на пухлину.

Модель фізіологічних механізмів регуляції діяльності нормальної клітини була представлена Hanahan і Weinberg в роботі “Критерії раку”. За Carbone: “Точний вплив на специфічну мішень не є терапевтично високо значущим до тих пір, поки новоутворення не залежить від цієї мішені. Також важливо, щоб подібна залежність від мішені була відсутня в організмі хворого”. Найбільш знайомим для нас прикладом молекулярно націленої терапії являються (анти-) гормональні препарати. Не дивлячись на те, що ці засоби відомі вже давно, ми тільки недавно дізналися (1996 р.), що існує більше одного рецептора, за допомогою якого проявляється дія естрогенів. Як отримати користь від застосування антиестрогенової терапії навіть з неповними знаннями механізму їх дії до теперішнього часу невідомо, хоча в порівнянні з іншими засобами механізм і шлях впливу стероїдних гормонів на клітину все ще є найбільш простим. Але, не дивлячись на удавану простоту, вивчення цих процесів зайняло десятиріччя:

1. Встановлення цільової сукупності пацієнтів.
2. Приведення до єдиного стандарту різних методів виявлення/вимірювання рівня чутливості рецепторів до гормону, які використовуються.
3. Визначення передбачуваного терапевтичного впливу на паліативне і ад’ювантне лікування, а також профілактику.

Однак все ще залишається багато відкритих питань, які потребують чіткого фо-

рмулювання та відповідей, і одним з них є кінцеве пояснення механізму дії гормонів.

Прикладом направлено діючих на канцерогенез препаратів являється трансретиноева кислота, яка застосовується при гострому промієлоцитарному лейкозі. Гострий промієлоцитарний лейкоз – захворювання, викликане термотранслокацією (15⁰, 17⁰), що призводить до синтезу білка PML/RAR α . Трансретиноева кислота призводить до деградації білка, що утворюється в результаті транслокації, і, в решті решт, індукує диференціацію. Трансретиноева кислота в режимі монотерапії забезпечує ремісію, котра триває в середньому 12 міс. У пацієнтів, котрі лікувались раніше, повна ремісія була досягнута в 77% випадків. Але оскільки комбіноване застосування трансретиноевої кислоти із засобами традиційної хіміотерапії призводить до збільшення виживання, комбінація трансретиноевої кислоти – високо селективного таргетного засобу і традиційної хіміотерапії є сучасним стандартом лікування хворих на гострий промієлоцитарний лейкоз.

Рівно сторіччя тому засновник хіміотерапії Поль Ерліх використовував термін “магічні нулі”, називаючи так антитіла, що руйнують тільки патогенний агент. При цьому здорові структури організму не уражались.

Однією з мішеней таргетної терапії є неоангіогенез, що, як правило, супроводжує прогресування пухлини.

Як відомо, прогресування новоутворення неможливе без його васкуляризації. Під час васкулярної фази неопластичного процесу відмічається швидкий ріст і метастазування пухлини. Ангіогенна активність в ній обумовлена складним балансом між індукторами (ростові фактори, ангіогени, інтерлейкіни, простогландини, естрогени і т.д.) та інгібіторами (p53, Rb, інтерферони, тканинні інгібітори металопротеїнази і т.д.). Найбільш вивченим індуктором ангіогенезу являється ростовий фактор судинного ендотелію (VEGF), який вважається головним ангіогенним фактором як в нормальних, так і в патологічних умовах.

Першим антиангіогенним препаратом, який пройшов всі стадії клінічних досліджень і зареєстрований в Україні, є беваци-

зумаб (авастин). Препарат показав свою ефективність при резистентному до антраклицинів раку молочної залози, гормонорезистентному раку простати, раку нирки, раку легень, колоректального раку в комбінації з поліхіміотерапією.

Моноклональне антитіло до судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) – бевацизумаб (авастин) – перший представник класу інгібіторів неоангіогенезу. Препарат продемонстрував достовірно більш високу частоту відповіді на лікування і його тривалість, виживання без захворювання і медіану виживання при комбінації з хіміотерапією в цілому і, зокрема, з іринотеканом/фторурацилом/лейковорином у пацієнтів з метастатичним колоректальним раком, які раніше не лікувались. При проспективному порівнянні бевацизумаба і плацебо при метастатичному раку нирки не було виявлено додаткової переваги по виживанню, однак час до прогресування захворювання достовірно збільшився. В проспективному рандомізованому дослідженні III фази у хворих на рак молочної залози, в яких попередня терапія антрацикліном і таксаном була неефективною і які приймали тільки капецитабін або у сполученні з бевицизумабом, при комбінованому лікуванні не було отримано додаткової переваги по первинній меті дослідження – виживання без прогресування.

Зосередимо увагу на малих молекулах, розроблених в контексті препаратів молекулярно цілеспрямованого впливу, отримавши можливість їх використання в клініці. Результат таргетного підходу до лікування опосередковано визначається встановленням ідеальної терапевтичної мішені. В цьому відношенні, очевидно, ще не існує кращої мішені, ніж BCR-ABL. BCR-ABL експресуються у більшості пацієнтів з хронічним мієлолейкозом і являються причиною його розвитку. Білок злиття BCR-ABL діє як активована тирозинкіназа. Мутагенний аналіз показав, що ця активність являється необхідною для перетворення функції протеїну.

Експерименти на тваринах показали, що, крім блокування утворення нових судин, анти-VEGF терапія викликає апоптоз клітин ендотелію, зменшує діаметр, щіль-

ність і проникність існуючих кровоносних судин, що веде до загибелі пухлинних клітин. Процес блокування неоангіогенезу і зворотного розвитку типових для пухлини незрілих судин створює умови для зниження судинної проникності, які призводять до зменшення інтерстиціального тиску в пухлині, що робить її більш доступною для хіміотерапевтичних препаратів. Крім того, зниження інтерстиціального тиску сприяє зменшенню осередків гіпоксії в пухлині, що підвищує її чутливість до променевої терапії. Анти-VEGF терапія може посилити апоптоз клітин пухлини, які несуть на своїй поверхні рецептори судинного ендотеліального фактору росту і відіграють роль факторів проліферації. Анти-VEGF терапія чинить цілеспрямований вплив на ефекти імунної системи, бо встановлено, що VEGF посилює адгезію природних кілерів до мікросудин пухлини і пригнічує визрівання дендритних клітин, допомагаючи пухлині уникнути імунного контролю.

Таким чином, протипухлинні ефекти терапії моноклональними антитілами до вазоендотеліального фактору росту значно ширші, ніж просто пригнічення утворення нових кровоносних судин. Цей вид терапії має здатність до прямої руйнуючої дії на пухлинні клітини і посилює лікувальний ефект хіміо- та променевої терапії.

На конференції ASCO в 2005 р. були представлені результати лікування хворих на метастатичний рак молочної залози авастином в комбінації з паклітакселом в порівнянні з результатами монотерапії паклітакселом. Було показано, що додавання авастину дозволило значно збільшити безпосередню ефективність лікування: частота ремісій складала 28% при 14,2% після монотерапії. Але найбільш значущим виявилось покращання віддалених результатів лікування: медіана виживання без прогресування захворювання у осіб, які отримали терапію авастином, становила 11 міс і майже вдвічі перевищила медіану виживання при моноклімотерапії (6,1 міс). Подібні результати отримані при застосуванні комбінації авастину з вінорельбіном, капецитабіном, що дозволило рекомендувати включення авастину в першу лінію хіміотерапії при розповсюджененому раку молочної залози.

Використання авастину в комбінації з карбоплатином і паклітакселом у хворих на дрібноклітинний рак легень III і IV стадії збільшило частоту ремісій до 27%, при 10% після призначення карбоплатину і паклітакселу, та підвищило загальне виживання на 20%. Таким чином, авастин є першим цільовим препаратом, який в комбінації зі стандартною хіміотерапією, за результатами великого рандомізованого дослідження, дозволив досягти значного збільшення виживання хворих на дрібноклітинний рак легень. Показано, що додавання авастину до хіміотерапії іринотеканом, 5-фторурацилом і лейковорином збільшувало медіану загального виживання хворих на метастатичний колоректальний рак з 15,6 до 20,3 міс, а медіану виживання без прогресування захворювання – з 6,2 до 10,6 міс. Слід зазначити, що додавання авастину збільшувало протипухлинну ефективність в найбільш несприятливій групі пацієнтів (низький рівень альбуміну, похилий вік). Проводяться великі багатоцентрові дослідження по застосуванню авастину з режимами на основі оксилатину: FOLFOX і XELOX, проводиться оцінка ефективності авастину і цетуксимабу (антитіла до епідермального росту), планується дослідження авастину при ад'ювантній хіміотерапії хворих на рак товстого кишечника і т.д. Дослідження по використанню авастину постійно розширюються: вивчається можливість застосування авастину при метастатичному раку нирки в комбінації з інтерфероном-альфа2, ерлотинібом, при раку підшлункової залози – в комбінації з ерлотинібом і гемцитабіном, при меланомі. Попередні дані свідчать про доцільність продовження і поглиблення досліджень, що проводяться.

Таким чином, завдяки розшифровці деяких молекулярних механізмів канцерогенезу лікування онкологічних хворих переходить на принципово новий рівень – вплив на молекулярні мішені, які відповідають за процес проліферації злоякісної клітини, що гіперекспресуються переважно в пухлині і являються доступними для ідентифікації рутинними методами. Результати впровадження в клінічну практику перших таргетних препаратів, які блокують ростові фактори, доводять перспективність даного

напрямку, який здатний значно підвищити ефективність медикаментозного лікування пацієнтів із злоякісними пухлинами.

Роль судинного ендотеліального фактора в пухлинному рості і ангиогенезі

Судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) є одним з сильнодіючих стимуляторів ангиогенезу. Система VEGF/ рецептор VEGF складається з численних лігандів та рецепторів із специфічним типом експресії та функціями. Активація рецепторів VEGF запускає ряд регуляторних процесів, які стимулюють ріст ендотеліальних клітин, міграцію та виживання судинної мережі. VEGF підвищує судинну проникність і сприяє пухлинній інвазії. Була визначена роль VEGF в мобілізації клітин-попередників ендотеліальних клітин, щоб рухатися з кісткового мозку до віддалених місць неоваскуляризації. Добре вивчена роль VEGF в стимуляції ангиогенезу пухлини. Розуміння патогенезу новоутворень призвело до розробки засобів, які селективно (таргетно) впливають на цей шлях регуляції ангиогенезу. В дослідженнях, в яких вивчалися препарати, що впливають на рецептори VEGF, і ті, які нейтралізують VEGF, було показано, що всі вони пригнічують процеси ангиогенезу і росту пухлини в доклінічних моделях. В проведених дослідженнях було показано, що бевацизумаб (антитіла до судинного ендотеліального фактора росту) в комбінації з хіміотерапією значно покращує виживання і частоту відповіді у хворих на метастатичний колоректальний рак, що затвердило принципово новий ефективний підхід до лікування пацієнтів з новоутвореннями.

Залежність росту пухлини від розвитку її судинної мережі – це вже визначений механізм біології новоутворень. Ангиогенез необхідний для забезпечення тканин киснем, поживними речовинами, факторами росту і гормонами, протеолітичними ферментами, гемостатичними факторами, які регулюють процес коагуляції і активність фібринолітичної системи, процеси метастатичного розповсюдження пухлини. Ангиогенез – це складний динамічний процес, який регулюється рядом проангіогенних та антиангіогенних факторів. Так зване ангиогенне переключення характеризується дис-

балансом між проангіогенними та антиангіогенними факторами і призводить до стимуляції утворення кровоносних судин. В цілому, підвищення васкуляризації пухлини і продукція пухлиною проангіогенних факторів асоціюється з запущеною стадією новоутворення і несприятливим прогнозом.

Сучасна модель ангиогенезу пухлини передбачає утворення судин з уже існуючих кровоносних судин і вбудовування клітин-попередників в судинне русло, що росте. В цьому процесі задіяні проліферація, міграція, інвазія ендотеліальних клітин, організація ендотеліальних клітин у функціональну тубулярну структуру, розвиток судин і їх регресія. При вивченні молекулярної основи ангиогенезу було виявлено, що ряд рецепторів факторів росту стимулюють ангиогенез пухлини. Одним з основних регуляторів ангиогенезу є судинний ендотеліальний фактор росту (родина білків і рецепторів).

Функція VEGF і його рецепторів являється важливою в нормальному і патологічному ангиогенезі. Активація VEGF/ рецепторів VEGF (VEGFR) запускає процес передачі численних сигналів, які регулюють виживання ендотеліальних клітин, літогенез, міграцію, диференціацію, проникність судин і мобілізацію клітин-попередників ендотеліальних клітин з кісткового мозку в периферичне русло. VEGF також підвищує проникність судин і бере участь в метастатичному розповсюдженні новоутворення. Проникність судин, що індукована VEGF, призводить до відкладання білків в інтерстиціальній тканині, яке сприяє ангиогенезу. Гіперекспресія VEGF супроводжується прогресуванням і несприятливим прогнозом для таких пухлин, як колоректальна карцинома, рак шлунку, підшлункової залози, молочної залози, простати і легень, меланома.

До родини ангиогенних і лімфангіогенних факторів росту VEGF відносяться 6 глікопротеїнів: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, фактор росту плаценти (PlGF) 1 і 2. VEGF-A, який також називають VEGF, вперше був ідентифікований Dvorac та співавторами як фактор, що індукує проникність судин, і через це був названий фактором судинної проникності (VPF). Ferrara та співавтори *виділили і клонували VEGF-A в якості специфічного мітогена ендотелію.*

Ліганди VEGF здійснюють ангіогенний вплив за допомогою декількох різних рецепторів. 2 рецептори були виявлені на ендотеліальних клітинах і характеризуються як специфічні рецептори тирозинкінази VEGF-1 (Flt-1) і VEGF-2 (Flk-1). Відомо, що VEGF-1 і VEGF-2 також експресуються на гемопоетичних клітинах різних клітинних поколінь у дорослих. Ці рецептори складаються з 7 позаклітинних імуноглобуліноподібних речовин, 1 трансмембранного домену і домену тирозинкінази. Нещодавно був відкритий ще один рецептор тирозинкінази – VEGF-3 (Flt-4), який бере участь в лімфоангіогенезі.

VEGFR-1 – рецептор VEGF-A, що може зв'язуватися з VEGF-B і PlGF. VEGFR-1 - основний рецептор, який бере участь у фізіологічному ангіогенезі. При відсутності VEGFR-1 миші гинуть внутрішньоутробно на 8,5-9,5-й день внаслідок надмірної проліферації гемангіобластів і недостатньої організації судинних структур. Не дивлячись на його важливу роль в розвитку, точна функція VEGFR-1 в процесі ангіогенезу, поряд з іншими (наприклад, кровотворення), до кінця ще не визначена.

VEGFR-2 опосередковує основну роль VEGF-A в ангіогенезі, в тому числі проникність капілярів, проліферацію ендотеліальних клітин, інвазію, міграцію та виживання. Важливу роль VEGFR-2 у васкулогенезі підтверджує той факт, що гетеро- і гомозиготні миші гинуть внутрішньоутробно внаслідок дефектів в утворенні острівців крові і розвитку судин. Специфічна активація VEGFR-2 фактору росту VEGF-E призводить до підвищення активності ендотеліальних клітин *in vitro* та *in vivo*, що свідчить про активацію тільки VEGFR-2 ефективною стимуляції ангіогенезу. На активацію і передачу сигналу VEGFR-2 позитивно або негативно впливає одночасна експресія і активація VEGFR-1.

VEGFR-3 – рецептор тирозинкінази, який вперше клонований від лінії клітин лейкозу і плаценти людини. VEGFR-3 зв'язують переважно VEGF-4 і VEGF-D. VEGFR-3 експресується в судинній мережі ембріону, але на різних етапах розвитку плоду і в дорослих він експресується тільки ендотеліальними клітинами – лімфоцитами.

Делеція гену VEGFR-3 у гомозиготних мишей призводить до загибелі ембріона на 10-12,5-у добу, при цьому спостерігається недорозвиток жовчного міхура, слабкий розвиток периневральної судинної мережі і гідроперикарду. Слід відмітити, що спадкові функціональні мутації домену тирозинкінази VEGFR-3 виявлялися у родичів із спадковим лімфатичним набряком. У дорослих експресія VEGFR-3 корелює з тимчасовим лімфангіогенезом в рані, що загоюється. Вважається, що VEGFR-3 виконує різноманітні функції: бере участь у розвитку серцево-судинної системи і ремодельованні початкових судинних мереж в період ембріогенезу, приймає участь в лімфангіогенезі у дорослих.

VEGFR-3 та надмірна регуляція його лігандів спостерігається при деяких пухлинах, включаючи рак молочної залози і меланому; при підвищеному рівні VEGF-C або VEGF-D, що асоціюється з метастазуванням в лімфатичні вузли. Необхідно відмітити, що, крім лімфатичних судин, кровonosні судини деяких новоутворень також експресують VEGFR-3. В різних доклінічних дослідженнях моделей ксенотрансплантатів раку молочної залози було показано, що гіперекспресія VEGF-C і активація VEGFR-3 збільшують лімфоангіогенез, який індукований пухлиною, і розповсюдження пухлинних клітин в регіонарні лімфатичні вузли. Пригнічення передачі сигналу VEGFR-3 за допомогою розчинного VEGFR-3 призводить до зменшення лімфоангіогенезу та метастазування в лімфатичні вузли.

VEGF є плейотропним фактором росту, який має різноманітну біологічну активність внаслідок стимуляції відповідних рецепторів, що розміщені на ендотеліальних клітинах. VEGF був відкритий завдяки його здатності підвищувати проникність вен і дрібних капілярів до циркулюючих макромолекул і через це був названий фактором проникності судин (VPF). В дійсності VEGF є одним з ключових індукторів судинної проникності і в 50 тис. разів активніший гістаміна. Здатність підвищувати судинну проникність залишається одною з важливих властивостей VEGF, зокрема підвищує проникність судин пухлини, бо вважається, що її клітини експресують VEGF. Можна при-

пустити, що збільшення проникності судин призводить до просочування деяких білків плазми, в тому числі фібриногена та інших білків згортання крові. Внаслідок цього відбувається відкладання фібрину в екстраваскулярному просторі, що потім викликає сповільнення розсмоктування набрякової рідини і трансформацію нормальної антиангіогенної строми в таку ж з проангіогенними властивостями. VEGF збільшує проникність судин шкіри, перитонеальної стінки, брижейки, діафрагми, а також може спричинити такі патологічні стани, як асцит і випот в плевральну порожнину, обумовлені пухлинним процесом. Це підтверджується тим фактом, що пригнічення VEGF призводить до зменшення продукції плеврального випоту і зниження судинної проникності та утворення асцитів. Точний механізм підвищення VEGF проникності судин не визначений.

VEGF чинить певний вплив на судинний ендотелій і ендотеліальні клітини. Дія VEGF призводить до зміни морфології ендотеліальних клітин, зміни цитоскелету, стимуляції міграції і росту ендотеліальних клітин. VEGF посилює експресію різноманітних генів ендотеліоцитів, включаючи прокоагулянтний тканинний фактор, фібринолітичні білки (урокиназа, активатор плазмогенезу, інгібітор активатора плазмогенезу I типу, інгібітор урокинази), металпротеази матриксу, інтегрини та мітогени.

Пригнічення пухлинного ангіогенезу шляхом блокування дії VEGF являє собою обґрунтовану тактику терапії, бо VEGF відіграє центральну роль в регуляції росту новоутворень. У зв'язку з цим були розроблені нейтралізуючі антитіла до VEGF або VEGFR, розчинні гібриди VEGFR/ VEGFR, інгібітори тирозинкінази. Бевацизумаб (Авастин) – антитіла до VEGF – є першим представником цього класу, який був затверджений Управлінням по контролю за лікарськими засобами і харчовими продуктами США для лікування хворих на рак.

Найбільш ранньою стратегією пригнічення активності VEGF являється застосування нейтралізуючих антитіл до VEGF. В доклінічних дослідженнях моноклональні антитіла у щурів до VEGF пригнічували ангіогенез і ріст ксенотрансплантату людської

пухлини. Отримані в доклінічних дослідженнях дані свідчать про те, що при застосуванні антитіл до VEGF спостерігалось порушення передачі сигналу, опосередкованого VEGF, пригнічення ангіогенезу, первинного і метастатичного росту при більшості новоутворень. Інгібітори тирозинкінази VEGF сприяють ще одному підходу до блокування VEGF-опосередкованого ангіогенезу.

Однією з теоретичних переваг терапії антиангіогенними препаратами є відсутність формування набутої стійкості до них. Ця гіпотеза базується на припущенні, що метою анти-VEGF-терапії являється генетично стабільна судинна мережа. Проте слід відмітити, що пухлини можуть бути надто гетерогенними при врахуванні їх залежності від факторів мікрооточення. Таким чином, можна припустити, що деякі новоутворення можуть бути високо чутливими до умов гіпоксії і краще відповідають на блокаду VEGF, в той час, як інші пухлини більш стійкі до цих умов. До цього часу отримано обмежену кількість експериментальних даних щодо набутої стійкості до VEGF-терапії. Але в деяких доклінічних дослідженнях описується рецидивуючий ріст новоутворення після відміченого початкового періоду пригнічення її росту під час блокади VEGFR/ VEGFR. Одним з можливих механізмів, які сприяють рецидиву росту пухлини є *активація інших проангіогенних факторів пухлинними клітинами або клітинами строми, що призводить до ремоделювання і підвищеної ефективності судинної мережі*. Тривале анти-VEGF лікування при наявності ксенотрансплантата пухлини Вільямса призвело до достовірного збільшення діаметра її судин, активної проліферації клітин судинної стінки і стромальних клітин. Ці морфологічні зміни судин новоутворення призвели до збільшення перфузії пухлини і її росту.

Початкова мета антиангіогенної терапії полягала в пригніченні росту нових судин і затримці росту новоутворення. В більшості доклінічних досліджень було показано, що антиангіогенна монотерапія може пригнічувати ріст пухлин. Вважалось, що антиангіогенна терапія чинить цитостатичну дію. Проте доклінічні дослідження, які

демонструють зворотний розвиток новоутворення після терапії інгібіторами VEGF або VEGFR, і клінічні докази отримання об'єктивної відповіді у хворих, що лікувалися антитілами до VEGF, призвели до виникнення питання, чи являються ці засоби тільки цитостатиками. І все ж, частота об'єктивної відповіді у пацієнтів, які лікувалися тільки таргетними засобами, націленими на VEGF/VEGFR, є обмеженою (біля 10%). Через це припускалась можливість застосування таргетних препаратів з додатковими цитотоксичними засобами, які діють безпосередньо на швидкопроліферуючі пухлинні клітини з метою досягнення більшого ефекту лікування.

Механізм підвищення протипухлинного впливу комбінованою анти-VEGF і цитотоксичної терапії пояснюється унікальною архітектонікою і фізіологією судинної мережі пухлини. Внаслідок превалювання активності проангіогенних факторів (VEGF) відбувається порушення структури і фізіології судинної мережі пухлини, надлишкова проліферація ендотеліальних клітин і зміна будови судин (недостатнє або неповне покриття пристіночними клітинами) призводить до формування звивистих, розширених і хаотично розташованих кровеносних судин з високою проникністю. Лімфатичні судини розширені на периферії, але в центральних ділянках пухлини вони відсутні. Такі особливості судинної мережі сприяють виникненню інтерстиціальної гіпертензії і порушенню току крові, які обумовлюють розвиток локальної гіпоксії і ацидозу. Ці фізіологічні бар'єри, які знаходяться в самій пухлині, ускладнюють і перешкоджають доставці лікарських засобів в ефективних концентраціях та зменшують оксигенацію новоутворення, що необхідно для променевої терапії.

Jain та співавтори припускали, що анти-VEGF терапія сприяє нормалізації судинної мережі пухлини шляхом "відсікання" незрілих і недієздатних судин та ремодельовання інших судин. Ця гіпотеза була доведена результатами низки досліджень, які показали, що блокада VEGF або його рецепторів VEGFR-2 призводить до нормалізації судинної мережі шляхом зменшення щільності судин, їх діаметра і проникності. Це, в свою

чергу, спричиняло зниження тиску інтерстиціальної рідини і підвищення напруги кисню або покращання проникнення препаратів. В дослідженнях Willett та співавторів було показано, що блокада VEGF у хворих на місцеворозповсюджений рак прямої кишки викликала молекулярні зміни судинної мережі пухлини, покращання її функціонування і підвищення відповіді на променеви терапію. Слід відмітити, що тривала блокада VEGF спричиняє спад і запусіння пухлинних судин та погано васкуляризованих ділянок пухлини. Таким чином, потрібне подальше дослідження оптимальних схем призначення комбінованої анти-VEGF/VEGFR і цитотоксичної терапії.

Посилена проникність судин пухлини являється ще одним механізмом, за допомогою якого можна пояснити зростання протипухлинної ефективності. Отримані дані свідчать про те, що новоутворені судини (у пухлинах, які швидко ростуть, відбувається проліферація ендотелію) чутливі до деяких цитотоксичних засобів, які традиційно застосовуються. Зокрема, тривала низькодозова або регулярна терапія певними цитотоксичними препаратами має оптимальний, більш виражений пошкоджуючий вплив на проліферуючу судинну мережу пухлини. Механізм посилення апоптозу ендотеліальних клітин, який відбувається після регулярної цитотоксичної терапії, невідомий. І все ж, комбіноване застосування схем регулярної цитотоксичної терапії і препаратів, які блокують VEGF/VEGFR, супроводжувалося підвищенням протипухлинного ефекту і в деяких випадках призводило до повної регресії в моделях доклінічних досліджень.

Експресія VEGFR на пухлинних клітинах може частково пояснити покращання ефективності лікування при комбінованому застосуванні анти-VEGF і цитотоксичної терапії. Ще нема експериментальних даних, які підтверджують цю гіпотезу. Теоретично, блокування VEGFR в пухлинних клітинах за допомогою анти-VEGF/ VEGFR терапії, можливо, приведе до потенціювання антиапоптичних механізмів регуляції та інших механізмів виживання пухлини.

Розуміння того факту, що ангіогенез приймає участь в розвитку різноманітних

патологічних станів (серед яких – ріст пухлини), привело до відкриття проангіогенних та антиангіогенних факторів і певних підходів до впливу на них. Визначення шляху передачі сигналу VEGF/ VEGFR, як важливого регулятора процесу ангіогенезу, ініціювало проведення численних досліджень по вивченню його ролі в патогенезі раку. Були описані нові ліганди VEGF і рецепторів, а також їх функції і механізми регуляції. Проте потрібне подальше вивчення родини

VEGF/VEGFR та їх ролі в пухлинному ангіогенезі. Розуміння системи VEGF рецептор-ліганд і її біології призвело до розробки різних терапевтичних підходів, які специфічно націлені на цю систему. Даний підхід до лікування є новим і надзвичайно важливим методом терапевтичного втручання в онкології. Оскільки продовжується розробка анти-VEGF терапії при злоякісних пухлинах, необхідне подальше поглиблене вивчення ролі VEGF в ангіогенезі.

Надійшла до редакції 10.05.07.

© В.В. Паламарчук, 2007